

LEUZEA CARTHAMOIDES DC. FITOKÉMIAI ÉRTÉKELÉSE

PhD ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Készült a Pécsi Tudományegyetem
Természettudományi Kar Biológia Doktoriskola
Botanika Program Növénytaxonómiai alprogram
keretében

Írta: Dr. Hajdú Zsuzsanna

Témavezető: Dr. Szabó László Gy. MTA doktora

Pécs 2003.

I. ELŐZMÉNYEK

A *Leuzea carthamoides* DC. [syn.: *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin] a szervezet adaptációs készségét javító növények körébe tartozik, a jól ismert ginzeng mellett az egyik legfontosabb tagja e növénycsoportnak. A leuzea szubalpin eredetű faj, de mérsékelt éghajlaton is termesztethető. Főbb termesztési területei Szibériában, Kelet-Ázsiában és a Távol-Keleten találhatók, meghonosították több mérsékelt éghajlatú országban, így Bulgáriában, Szlovákiában és Magyarországon is.

A növény föld alatti részének felhasználási köre széles. Az adaptációs képesség javításán keresztül alkalmazható minden olyan esetben, amikor a szervezet fokozott fizikai vagy szellemi igénybevételnek van kitéve, emellett központi idegrendszeri stimulánsként élénkítő hatással is rendelkezik. Klinikai vizsgálatok eredményei szerint jól alkalmazható rekonvaleszcencia állapotában és a geriátria területén is. Kiindulási anyag lehet stressztűrő képességet fokozó, élénkítő hatású, valamint szellemi és fizikai teljesítményt növelő készítmények előállításához. A manapság igen gyakran jelentkező, kifejezetten civilizációs ártalmak kivédésére alkalmas preparátumok alapanyagaként ill. összetevőjeként is számba vehető.

A növény föld feletti részeit magas tápértéke miatt takarmánynövényként hasznosítják.

Gyógyászati alkalmazásra szánt növényi termékek előállításának elsődleges feltétele a jó minőségű és tervezhető mennyiségű nyersanyag biztosítása. A vadon előforduló növények kultúrábavétele és a termesztéshez a legalkalmasabb agrotechnika kidolgozása alapvetően fontos feladat. A készítmények jellemzéséhez szükséges a növény anyagcseretermékeinek minél alaposabb kémiai és farmakológiai vizsgálata. Enélkül nem állítható elő a kor szakmai elvárásainak megfelelő, standardizált, állandó minőségű készítmény.

A *Leuzea carthamoides* tartalomanyagai közül legfontosabbak a poliacetilének, poliszacharidok, flavonoidok és az ekdiszteroidok, mint a hatásban is fontos szerepet játszó vegyületek. Izolálásuk, jellemzésük, mennyiségi meghatározásuk alapját képezi a fitoanalitikai és a termékstandardizálási munka elvégzésének. A kvalitatív és kvantitatív vizsgálatok fokozottan indokoltak a *Leuzea carthamoides* esetében is, hiszen a honosítással együtt járhatnak beltartalmi változások is.

II. CÉLKITŰZÉS

Annak ellenére, hogy munkám kezdetekor a leuzea gyökérkivonatát külföldön részben empíria, részben farmakológiai vizsgálatok alapján gyógyászati célra is felhasználták, a drog tartalomanyagaira vonatkozó ismeretek hiányosak voltak. A hatóanyagnak tekintett ekdiszteroidokra vonatkozóan is csak néhány adatot közölt az irodalom. A hazai termesztésből származó drog növénykémiailag vizsgálata sem történt meg, pedig hazai nyersanyag felhasználásával egy frissítőként javallt készítmény forgalomban volt, és további készítményfejlesztési igényt is tapasztalhatunk.

A minőségi összetétel minél alaposabb megismerésére irányuló vizsgálataim során célul tűztem ki a készítmények alapanyagául szolgáló gyökérdrog ekdiszteroid komponenseinek izolálását. Ezt a munkát később a hajtásdrogra és a magra is kiterjesztettem, kiegészítve a növény egyéb, nem ekdiszteroid típusú tartalomanyagainak megismerésével.

Munkám analitikai jellegű részének célja volt az ekdiszteroid tartalom alakulásának tanulmányozása a vegetáció folyamán a növény föld alatti és föld feletti részében, szervi bontásban, és nagyszámú hazai minta felmérése, ekdiszteroid tartalmának meghatározása. A munkám során szerzett tapasztalatok alapján további célként tűztük ki magyarországi és finnországi termesztési kísérletek növénykémiailag háttérének biztosítását.

Vizsgálataimat kiterjesztettem géntranszformációval előállított hairy root kultúra szekunder anyagcseretermékeinek vizsgálatára is.

III. ANYAG ÉS MÓDSZER

A vegyületek izolálásához a kivonást a Kertészeti Egyetemről beszerzett, kétéves kultúrából származó, ősszel gyűjtött hajtásból ill. a Kiskörösön termesztett, ugyancsak kétéves állományból származó, ősszel gyűjtött gyökérdrogból végeztük. A mennyiségi analitikai vizsgálatokat a Kertészeti Egyetem Kísérleti Üzemének magról nevelt hároméves állományaival végeztem. A finnországi termesztési kísérletek mintái a Közép-Finnországban elhelyezkedő Mikkeli-ben lévő kutatóállomás kísérleti állományából származtak.

A preparatív munka során kombinált oszlop- és rétegekromatográfiai módszereket, ellenáramú cseppkromatográfiát, nagyhatékonyságú oszlopkromatográfiát alkalmaztunk. A tiszta vegyületek szerkezet meghatározása spektroszkópiás mérések segítségével (egy- és kétdimenziós

NMR, EIMS) történt. Tisztaságvizsgálatukat HPLC alkalmazásával végeztük.

A havonta begyűjtött minták ekdiszteroid tartalmát először félkvantitatív rétegekromatográfiai módszerrel hasonlítottuk össze, mely jó viszonyítást biztosított. A mennyiségi meghatározásokat a kivonatból előtisztítás utáni preparatív rétegekromatográfiát követő spektrofotometriával végeztük.

IV. EREDMÉNYEK

A természetes források korlátozott volta miatt sok gyógynövényt ma már termesztene, így a *Leuzea carthamoides*-t is. A termesztésbe vonás, esetlegesen az eredeti élőhelytől eltérő klíma és talajviszonyok miatt változhatnak a növény beltartalmi jellemzői. A gyógyászati célú alkalmazásra szánt növények esetében az állandó, jó minőségű nyersanyag biztosításához elengedhetetlen a megfelelő kémiai minőségellenőrzési háttér.

Mint a fitofarmakonok általában, a leuzea is egyszerre több biokémiai folyamatot befolyásol a szervezetben, és a hatásokat több, kémiaiilag eltérő típusú anyagcsoport együttes hatása okozhatja. Összevetve az összkivonat és az ekdiszteroidok kísérletesen igazolt hatásait, jelenleg elsősorban az ekdiszteroidokat tekintik a terápiás hatásért felelősnek. A kivonatok gyógyászati alkalmazása mellett az ekdiszteroidok figyelmet érdemlő anabolikus és egyéb farmakológiai hatásai indokolják ekdiszteroid tartalmú növényi nyersanyagok felkutatását, ekdiszteroid tartalmuk mennyiségi és minőségi összetételének minél alaposabb ismeretét.

Preparatív munkánk során tiszta ekdiszteroidokat nyertünk. Levezettük a szerkezetüket, ill. elvégeztük az azonosításukat. Ezek a következők: 20-hidroxi-ekdizon, makiszteron C, 24(28)-dehidromakiszteron A, polipodin B, ajugaszteron C és az Lv/4 kísérleti jelzésű vegyület, mely új természetes anyag. A gyökérdrogból izolált vegyületek közül négyet - a 20-hidroxi-ekdizont, a makiszteron C-t, a 24(28)-dehidromakiszteron A-t és az Lv/4-et a hajtásdrogból is elkülönítettük, kettőt, a 20-hidroxi-ekdizont és a polipodin B a magból is. A magból még egy komponenst, a 20-hidroxi-ekdizon-20,22-monoacetonidet is izoláltuk és meghatároztuk a szerkezetét. Az Lv/4 jelzésű vegyületet kartamoszteronként neveztük el.

Megállapítottuk, hogy mindhárom növényi részben a 20-hidroxi-ekdizon a fő anyag, a többi izolált vegyület mellékanyagként van jelen.

A gyökérből és a magból a mellékanyagokat, és a hajtásból izolált valamennyi vegyületet elsőként nyertük.

Korábbi adatok szerint a gyökér 20-hidroxi-ekdizon mellett inokoszteront is tartalmaz, mások viszont csak 20-hidroxi-ekdizon jelenlétét közlik. Hazai drogból inokoszteront sem izolálni, sem kimutatni nem tudtunk. Mivel a vonatkozó irodalmi adatok sem egységesek, hiánya a hazai drogból feltehetően nem a honosítás következménye. Magyarázatát elsősorban a növény ismert változékonyságában látjuk.

Érdekes eredmény, hogy a legapolárisabb izolált ekdizon származékot, az Lv/1 jelzésű anyagot az ajugaszteron C bomlástermékeként is megkaptuk. Szerkezetvizsgálata után kiderült, hogy ezt a vegyületet korábban természetes anyagként dakrihainanszteron néven izolálták az ajugaszteron C-vel együtt egy Podocarpaceae családba tartozó növényből. Aluminium-oxiddal végzett előtisztítás utáni oszlopfrakcióból a mellékanyagokhoz viszonyítva a várhatónál nagyobb mennyiségben nyertük a vegyületet. Ez valószínűvé teszi, hogy bomlás részben már az előtisztítás alatt bekövetkezik. Az általunk Lv/1 jelzéssel izolált vegyület 5-hidroxi származékát, a kaladaszteront különböző *Ipomea* fajok magjából korábban izolálták - a szerzők szerint natív vegyületként - együtt az ajugaszteron C 5-hidroxiszármazékával, a muriszteron A-val. Az Lv/1 elnevezését 5-dezoxikaladaszteronként javasoljuk, jelezve ezzel genetikai kapcsolatát a kaladaszteronnal csakúgy, mint az ajugaszteron C-vel. Az 5-dezoxikaladaszteron izolálásával első ízben nyertünk aluminium-oxid szorbensen keletkezett műterméket. Ez az eredmény gyakorlati szempontból sem közömbös, mivel ekdiszteroidok előállítása során a fenti szorbens alkalmazása általános.

A már ismert 20-hidroxi-ekdizon mellett a polipodin B-t és a 20-hidroxi-ekdizon-20,22-monoacetonidet először izoláltuk a leuzea magból, utóbbi két vegyületet korábban csak a növény föld alatti részéből különítették el.

Analitikai vizsgálatokkal több vegetációs perióduson keresztül ellenőriztük az ekdiszteroid tartalom alakulását előbb félkvantitatív, majd vékonyréteg kromatográfiával kombinált spektrofotometriás módszerrel. Mind a gyökér mind a hajtás a teljes vegetációs periódus alatt tartalmazza a 20-hidroxi-ekdizont, azonban annak mennyisége jelentős változást mutat a vegetáció függvényében. A gyökérben a tavaszi maximum után csökken a mennyiség. A herba szintén tavasszal tartalmazza a legnagyobb mennyiséget, a virágzás ideje alatt csökkenés tapasztalható, majd ősszel újra emelkedik az ekdiszteroid tartalom.

A tavaszi hajtás ekdiszteroid tartalma a magyarországon termesztett növényben a gyökérénél jóval magasabb. Ez a megállapítás a hajtás takarmányként vagy ekdiszteroid forrásként történő felhasználásakor hasznosítható. Fitomassza mérésekkel kiegészített vizsgálataink alapján az

optimális betakarítási idő meghatározható a föld alatti és föld feletti részek tekintetében.

A növény különböző részei ekdiszteroid tartalmának mérése szerint a gyökértörzs és a gyökér egyaránt közepes mennyiségben tartalmazza a vizsgált vegyületcsoportot. Legmagasabb ekdiszteroid tartalmat a magban mértünk, a levél bár alacsonyabb, de számottevő mennyiségben tartalmaz ekdiszteroidot. Tapasztalataink szerint a szár és a virágzat ekdiszteroid tartalma nem jelentős. A termesztett állomány leveleinek méretét, alakját, tagoltságát tekintve nem volt egységes. Az eltérések alapján két faj alatti taxont különítettünk el. Az L1 jelű taxon levelei tagolatlanok, vagy kissé tagoltak, az L2 jelű taxon leveleinek nagy része tagolt (osztott vagy szeldelt). A két faj alatti taxon fitomassza hozama eltérő, az ekdiszteroid tartalmat tekintve nem mutatott figyelemre méltó eltérést. Megjegyzendő, hogy irodalmi adatok szerint a növény természetes előfordulási helyein leírnak a két levélforma közti átmeneti alakokat, azonban nem különítik el őket rendszertanilag.

Nagyszámú hazai minta 20-hidroxi-ekdizon tartalmát vizsgáltuk és az egyes minták között nagy különbségeket tapasztaltunk. Ennek okát az ekdiszteroid tartalom vegetációfüggő változásában látjuk. A hazai droggal elsőként végzett vizsgálatok eredményét összevetettük az irodalmi adatokkal. Ezek szerint a hazai termesztésű drog ekdiszteroid tartalma az irodalmi értékekhez viszonyítva közepes. Megemlítenéd, hogy a rendelkezésünkre álló adatok szerint a származási helyén vadon termő növényekben sem mértek az általunk mérteknél magasabb értékeket.

A gyökér kivonatának apoláris frakciójából egy ritka szerkezetű stilbén származékot izoláltunk, amely új természetes anyag. Szubsztituáltságának módja nem csak az Asteraceae családban, hanem természetes előfordulását tekintve is ritka. Korábban csak szintetikus vegyületként fordult elő, valamint a papírgyártás során alkalmazott igen erőteljes kemikáliákkal való kezelés hatására keletkezett a lignin bomlástermékeként.

Nemzetközi együttműködés keretében, a magyarországi termesztési kísérleteket alapul véve Finnországban kutatások kezdődtek a növény honosítását célozva. A kísérletekben a megfelelő agrotechnika kidolgozásához szükséges növénykémiail vizsgálatokat végeztük. A munka az északi klímához jól alkalmazkodó, kémiai összetételét tekintve az orosz és a magyar mintákhoz hasonló összetételű növényállományokat eredményezett. A fő komponens, a 20-hidroxi-ekdizon mennyisége a növény föld alatti részében a Magyarországon termesztett növényéhez hasonló, míg a föld feletti rész lényegesen alacsonyabb mennyiségben tartalmazta a jelzett vegyületet. A mennyiség változott a növény

fenofázisától függően, a változás tendenciája hasonló a Magyarországon tapasztaltakéhoz.

Agrobacterium rhizogenes A4 törzzsel géntranszformált hairy root kultúrát hoztunk létre, melynek szekunder anyagcseretermékeit összehasonlítottuk az intakt gyökérével. Tapasztalataink szerint az ismertett körülmények között előállított hairy root kultúra képes szintetizálni az intakt gyökér által termelt anyagcsoportokat, azonban különösen a polárisabb anyagok tekintetében figyelemreméltó mennyiségi és néhol minőségi eltéréseket tapasztaltunk. Kiemelendő, hogy a fő ekdiszteroid komponens vékonyréteg kromatográfiával csak előtisztítás után volt kimutatható.

Eredményeink hozzájárulnak a növény által szintetizált szekunder anyagcseretermékek, elsősorban az ekdiszteroid spektrum alaposabb megismeréséhez. A minőségi és mennyiségi vizsgálatok analitikai hátteret biztosíthatnak korszerű gyógyhatású készítmények kifejlesztéséhez.

V. ÖSSZEFOGLALÁS

- A hajtásdrogból elsőként különítettünk el és azonosítottunk négy ekdizon származékot. Fő komponensként a 20-hidroxi-ekdizont, mellék komponensekként a makiszteron C-t, a 24(28)-dehidromakiszteron A-t és az Lv/4-et, mely új természetes anyag, kartamoszteronként javasoltuk elnevezni.
- A gyökérdrogból első ízben izoláltunk és azonosítottunk öt mellék ekdiszteroid komponenset. Közülük három azonos a hajtásból izolált vegyületekkel, a makiszteron C, a 24(28)-dehidromakiszteron A és a kartamoszteron. Ezeket kívül polipodin B-t és ajugaszteron C-t nyertünk.
- A magból a korábban már irodalomból ismert 20-hidroxi-ekdizon mellett polipodin B-t és 20-hidroxi-ekdizon-20,22-monoacetonidet különítettünk el, és elvégeztük szerkezetazonosításukat. E növényi részből a két utóbbi vegyületet korábban nem írták le.
- Hazai mintából inokoszteront sem izolálni, sem kimutatni nem tudtunk.
- Először izoláltunk alumínium-oxid oszlopfrakcióból, illetve preparatív rétegről ekdiszteroidok bomlásából származó műterméket, és modellkísérletet végeztünk ismert szerkezetű ekdizon származékokkal a műtermék képződés tanulmányozására.
- Több vegetációs perióduson keresztül félkvantitatív, majd spektrofotometriás módszerrel ellenőriztük az ekdiszteroid tartalom változását a vegetáció folyamán. Megállapítottuk, hogy a növény

fenofázisa befolyásolja az ekdiszteroidok mennyiségét. Fitomassza mérésekkel kiegészítve meghatároztuk az optimális betakarítási időt a növény föld alatti és föld feletti részére vonatkozóan. Nagyszámú hazai minta 20-hidroxi-ekdizon tartalmát mértük. Az egyes minták ekdiszteroid tartalma között számottevő eltérést tapasztaltunk, eredményeink megerősítették a korábbi vegetációfüggésre vonatkozó tapasztalatainkat. Két, levelének morfológiájában eltérő faj alatti taxont különítettünk el, azok ekdiszteroid tartalmát tekintve eltérést nem tapasztaltunk.

- Szervi bontásban vizsgáltuk az ekdiszteroid tartalmat annak eldöntésére, hogy mely növényi rész alkalmazható ekdiszteroid forrásként.
- A Magyarországon elvégzett kiterjedt termesztési vizsgálat után kooperációs munka keretében termesztési kísérletek analitikai hátterének biztosításával járultunk hozzá a növény finnországi kultúrába vételéhez.
- A gyökér apoláris frakciójából egy, a növényben és az Asteraceae családban egyedülálló stilbén származékot nyertünk. A vegyületet korábban csak a papírgyártás során, a lignánok bomlástermékeként írták le. Természetes anyagként először izoláltuk.
- Az általunk alkalmazott kísérleti körülmények között előállított hairy root kultúra által termelt szekunder anyagcseretermékek összetétele eltérést mutatott az intakt gyökérével összehasonlítva.

VI. PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények

1. Varga E., Szendrei K., Hajdú Zs.: Az adoptogén hatású *Leuzea radix* és készítményeinek tanulmányozása *Herba Hung.* **24**, 165-176 (1985)
2. Varga, E., Szendrei, K., Hajdú, Zs., Hornok, L., Csáki, Gy.: Study of the compounds contained in Hungarian-grown *Leuzea carthamoides* DC. (Asteraceae), with special regard to the ecdysteroids *Herba Hung.* **25**, 115-133 (1986)
3. Girault, J.P., Lafont, R., Varga, E., Hajdú, Zs., Herke, I., Szendrei, K.: Ecdysteroids from *Leuzea carthamoides* *Phytochemistry*. **27**, 737-741 (1988)
4. Szendrei, K., Varga, E., Hajdú, Zs., Herke, I., Lafont, R., Girault, J.P.: Ajugasterone C and 5-deoxykaladasterone, an ecdysteroid artefact from *Leuzea carthamoides* DC. *J. Nat. Prod.* **51**, 993-995 (1988)

5. Dombi, Gy., Szalma, S., Pelczer, I., Varga, E., Hajdú, Zs., Szendrei, K.: Isolation and structure determination of two flavonoids from the roots of *Leuzea carthamoides* *Fitoterapia* **60**, 159-160 (1989)
6. Varga, E., Hajdú, Zs., Szendrei, K., Pelczer, I., Jerkovich, Gy.: Flavonoids from *Leuzea carthamoides* *Herba Hung.* **29**, 51-55 (1990)
7. Varga, E., Hajdú, Zs., Tóth, L., Galambosi, B.: Suitability of *Leuzea carthamoides* as an adaptogenic medical plant to nordic climate Mikkeli (Finland), 1994.
In: *Production of Herbs, Spices and Medicinal Plants in the Nordic Countries* (Ed.: Ahonen, S.), Mikkeli, 1994. 42-44. p.
8. Galambosi, B., Varga, E., Hajdú, Zs., Jokela, K.: Introduction of *Leuzea carthamoides* DC. as an adaptive medicinal plant in the nordic climate *Drogen Report* **10**, 5-9 (1997)
9. Hajdú, Zs., Varga E., Hohmann J., Kálmán A., Argay Gy., Günther G.: A stilbene from the roots of *Leuzea cartamoides* *J. Nat. Prod.* **61**, 1298-1299 (1998)
10. Galambosi B., Varga E., Hajdú Zs.: *Leuzea cartamoides* DC.: A tonic plants for cold climate: Description, Chemistry and Cultivation
In: *Series Recent Progress in Medicinal Plants, Vol. 7. –Ethnomedicine and Pharmacognosy II* (Eds. V. K. Singh, J. N. Govie, Shamima Hashmi Gurdip Singh) SCI TECH Pub., USA, 2002, 483-502 p.

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó előadások és előadáskivonatok

1. Varga, E., Sárík, G., Hajdú, Zs., Szendrei, K., Dombi, Gy., Pelczer, I.: Flavonoide aus den Wurzeln und Herba von *Leuzea carthamoides* 7. Magyar Gyógynövény Konferencia és 2. Magyar Fitoterápiás Konferencia előadásainak összefoglalója, Sopron, 1986, 89. p.
2. Varga, E., Szendrei, K., Hajdú, Zs., Sárík, G., Hornok, L., Csáki, Gy.: Analytische Untersuchungen von *Leuzea carthamoides* und *Leuzea Zubereitungen* 7. Magyar Gyógynövény Konferencia és 2. Magyar Fitoterápiás Konferencia, Sopron, 1986, 89. p.
3. Varga E., Hajdú Zs., Szendrei K., Lafont, R., Girault, J.P., Dombi Gy.: *A Leuzeae radix és herba ekdiszteroidjai* VI. Gyógyszerkutató Konferencia, Debrecen, 1986, 61.p.
4. Varga E., Hajdú Zs.: Adaptációs készséget befolyásoló természetes anyagok Medinfo Workshops előadásai, Szeged, 1987, 18/1-5.
5. Varga, E., Hajdú, Zs., Lindequist, U., Kusnick, C.: The pharmacological activity of *Leuzea carthamoides* DC. 8. Magyar Gyógynövény Konferencia és 3. Magyar Fitoterápiás Konferencia, Székesfehérvár, 1986, 62. p. *Gyógyszerészet*, **36**, 74, 1992.

6. Varga, E., Galambosi, B., Veres, K., Hajdú, Zs., Jokela, K.: Contents of biologically active principles of *Leuzea carthamoides* grown in Finland Cultivation, Harvesting and Processing of Herbs, Vysoké Tatry 1993. 104. p.
7. Varga, E., Galambosi B., Veres, K., Hajdú Zs., Jokela, K.: Chemical composition of *Leuzea carthamoides* (Willd.) Iljin grown in Finland. 240th Seminar of Scandinavian Association of Agricultural Scientists, Mikkeli (Finland) 1994. NJF Unterding/Rapport **91**, 88 (1994)
8. Galambosi B., Varga E., Hajdú Zs., Veres K., Jokela, K.: A *Leuzea carthamoides* finnországi termesztési tapasztalatai Congressus Pharmaceuticus Hungaricus IX, Budapest 1993. *Gyógyszerészet* [Suppl.] PO75 *Gyógyszerészet*, **37**, 715 (1993)
9. Varga, E., Hajdú, Zs., Veres, K., Hornok, L., Máthé, I.: *Leuzea carthamoides* DC., an ecdysteroid-containing adaptogenic plant XIth Ecdysone Workshop, Programme and Abstracts, Ceske Budejovice, 1994, 116. p.
10. Kuzovkina, I., Hajdú, Zs., Varga, E., Máthé, I.: Polyacetylenes from tissue culture of *Leuzea carthamoides* Willd./Iljin 43rd Annual Congress on Medicinal Plant Research, Halle (Saale) 1995. 30. p.
11. Hajdú Zs. Kuzovkina, I. Varga E., Máthé I.: *Leuzea hairy root kultúra előállítása és kémiai vizsgálata* Gyógynövények Kutatása és Felhasználása '95. 9. Magyar Gyógynövény Konferencia és 4. Magyar Fitoterápiás Konferencia, Szeged 1995. 49 p. *Gyógyszerészet* **40**, 249 (1996)
12. Hajdú, Zs., Varga, E., Hohmann, J., Kálmán, A., Argay, Gy., Günther, G.: A stilbene from the roots of *Leuzea carthamoides* DC. 46th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research, Vienna 1998. G20
13. Varga, E., Hajdú, Zs., Máthé, I., Galambosi, B., Galambosi, Sz.-Zs.: Optimalization of 20-hydroxyecdysone content in different plant organs of *Leuzea carthamoides* D.C. Cultivation, Harvesting and Medicinal Herbs, Nova Lubovna, 1999. 41. p.

Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó közlemények

1. Veres, K., Varga, E., Dobos, Á., Hajdú, Zs., Máthé, I., Pluhár, Zs., Németh, É., Bernáth, J.: Investigation of the composition of essential oils of *Hyssopus officinalis* L. populations 27th International Symposium on Essential Oils Vienna 1997.
In: *Essential Oils, Basic and Applied Research* (Eds: Franz Ch., Máthé Á., Buchbauer G.) Allured Publishing Corporation, Carol Steam, 1997. 217-220. p.
2. Varga E., Hajdú Zs., Veres K., Máthé I., Pluhár Zs., Németh É., Bernáth J.: *Hyssopus officinalis* L. produkcióbiológiai és kémiai változékonyságának tanulmányozása *Acta Pharm. Hung.* **68**, 183 (1998)
3. Veres, K., Varga, E., Hajdú, Zs., Németh, É., Janicsák, G., Máthé, I.: The effect of plant material on the quality of phytopharmaceutical products 3rd International Congress on Phytomedicine. München, 2000. *Phytomedicine*, 7; Suppl. II. 80 (2000)

4. Hohmann, J., Forgó, P., Hajdú, Zs., Varga, E., Máthé, I.: Noditerpenoid alkaloids from *Consolida orientalis* and complete ^1H and ^{13}C NMR signal assignments of some licoctonine type alkaloids *J. Nat. Prod.* **65**, 1069-1072 (2002)
5. Varga, E., Veres, K., Hajdú, Zs., Németh, É., Janicsák, G., Máthé, I.: Chemical and productionbiological investigations of perennial Lamiaceae species *Revista de Fitoterapia* 2, Supl. 1, 146 (2002)
6. Hajdú, Zs., Hohmann, J., Forgó, P., Varga, E., Máthé, I.: Isolation and structure elucidation of alkaloids from *Consolida orientalis* *Revista de Fitoterapia* 2, Supl. 1, 278, (2002)
7. Veres, K., Varga, E., Dobos, Á., Hajdú, Zs., Máthé, I., Németh, É., Szabó K.: The investigation of the composition and stability of the essential oils of *Origanum vulgare* ssp. *vulgare* L. and *O. vulgare* ssp. *hirtum* (Link) Ietswaart *Chromatographia* **57**, 95 (2003)

Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó előadások és előadáskivonatok

1. Varga E., Blazsó G., Hajdú Zs., Szendrei K., Minker E.: *A Hedera helix* tartalomanyagainak farmakológiai és fitokémiai vizsgálata VII. Gyógyszerkutatási Konferencia, Debrecen, 1990.
2. Varga, E., Hajdú, Zs., Veres, K., Blazsó, G., Minker E.: Phytochemische und pharmakologische Untersuchungen von *Hedera helix* II. 8. Magyar Gyógynövény Konferencia és 3. Magyar Fitoterápiás Konferencia, Székesfehérvár, 1986. *Gyógyszerészet*, **36**, 25, (1992)
3. Dobronyi Z., Varga E., Hajdú Zs., Janicsák G.: *A Hedera helix* kémiai anyagainak tanulmányozása Gyógynövények Kutatása és Felhasználása '95. 9. Magyar Gyógynövény Konferencia és 4. Magyar Fitoterápiás Konferencia, Szeged 1995. 49. p. *Gyógyszerészet* **40**, 249 (1996)
4. Pluhár, Zs., Németh, É., Bernáth, J., Veres, K., Varga, E., Dobos, Á., Hajdú, Zs., Máthé, I.: Comparative study on hyssop oil of several populations obtained by different extraction methods Third International Conference Cultivation, Harvesting and Processing of Herbs, Small Carpathian 1996. 45-46 p.
5. Veres K., Varga E., Dobos Á., Hajdu Zs., Pluhár Zs., Németh É., Bernáth J., Máthé I.: *A Hyssopus officinalis* L. illóolaj összetételének tanulmányozása Congressus Pharmaceuticus Hungaricus X., Budapest 1996. *Gyógyszerészet* **40**, 330 (1996)
6. Varga E., Hajdú Zs., Dobronyi Z.: Gyógynövények és gyógynövényalapú készítmények időszéri kérdései–*Hedera helix* L. Pécsi Fitoterápiás Napok, Pécs 1998. 13. p.
7. Veres K., Varga E., Dobos Á., Hajdú Zs., Pluhár Zs., Németh É., Bernáth J., Máthé I.: *A Hyssopus officinalis* L. illóolaj összetételének tanulmányozása Pécsi Fitoterápiás Napok, Pécs 1998. 36. p.

8. Veres K., Varga E., Hajdú Zs., Máthé I., Németh É., Pluhár Zs., Janicsák G.: *Hyssopus officinalis* L. kémiai változékonyságának tanulmányozása Magyar Biológiai Társaság 1337. szakülése, Budapest 1998.
9. Veres K., Varga E., Hajdú Zs., Máthé I., Janicsák G., Dobos Á., Tarján G.: *A Hyssopus officinalis* L. kémiai összetételének változása a vegetációs periódus folyamán Gyógynövények Kutatása és Felhasználása '95. 9. Magyar Gyógynövény Konferencia és 4. Magyar Fitoterápiás Konferencia, Szeged 1995. 49 p. *Gyógyszerészet* **40**, 251 (1996)
10. Galambosi, B., Galambosi, Sz-Zs., Varga, E., Hajdú, Zs., Telek, E.: Cultivation methods, root yield and flavonoid content of roseroot (*Rhodiola rosea*) grown in Finland Cultivation, Harvesting and Processing of Medicinal Herbs, Nova Lubovna 1999. 39. p.
11. Veres K., Németh É., Varga E., Hajdú Zs., Janicsák G., Máthé I.: *Hyssopus officinalis* L. produkciós tulajdonságainak valamint rozmaringsav tartalmának tanulmányozása Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XI, Siófok 1999. P-64 *Gyógyszerészet* **43**, 786 (1999)
12. Veres K., Varga E., Dobos Á., Hajdú Zs., Pluhár Zs., Németh É., Bernáth J., Máthé I.: *A Hyssopus officinalis* L. illóolaj összetételének tanulmányozása. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XI, Siófok 1999. P-65 *Gyógyszerészet* **43**, 786 (1999)
13. Varga, E., Hajdú, Zs., Veres, K., Németh, É., Janicsák, G., Máthé, I.: Investigations of Lamiaceae species with medital use in european folk medicine International Congress and 48th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research (GA), Zürich, 2000. P3A/04
14. Varga E., Veres K., Hajdú Zs., Németh É., Pluhár Zs., Janicsák G.: Az izsó (*Hyssopus officinalis* L.) hidroxi-fahéjsav tartalmának vizsgálata Lippay János és Vas Károly Tudományos Ülésszak, Budapest, 2000. 242. p.
15. Hajdú, Zs., Hohmann, J., Forgó, P., Varga, E., Máthé, I.: New diterpene alkaloids from *Consolida orientalis* World Conference on Medicinal and Aromatic Plants, Budapest, 2001. 199. p.
16. Veres, K., Dobos, Á., Varga, E., Hajdú, Zs., Máthé, I., Németh, É., Szabó K.: Investigation of influence of several factors on the composition of essential oil of *Oregano* and *Hyssop* International Congress and 49th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research, Erlangen, 2001. 263. p.
17. Veres, K., Varga, E., Dobos, Á., Hajdú, Zs., Máthé, I., Németh, É., Szabó K.: The investigation of essential oil content and its stability of *Origanum vulgare* L. and *O. vulgare* ssp. *hirtum* (Link) Ietswaart Balaton Symposium '01 Siófok, 2001. P-161
18. Forgó P., Hohmann J., Hajdú Zs., Varga E.: Homonukleáris gradiens NMR módszerek alkalmazása növényi alkaloidok szerkezet-felderítésében Gyógynövénykutatás aktuális kérdései: növénykémia, alkaloidkémia, kemotaxonómia Szeged 2000. *Gyógyszerészet* **45**, 257 (2001)
19. Varga, E., Veres, K., Hajdú, Zs., Németh, É., Janicsák, G., Máthé, I.: Chemical and productionbiological investigations of perennial Lamiaceae species

- International Congress and 50th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research (GA), Barcelona, 2002.
20. *Hajdú, Zs.*, Hohmann, J., Forgó, P., Varga, E., Máthé, I.:
Isolation and structure elucidation of alkaloids from *Consolida orientalis*
International Congress and 50th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research (GA), Barcelona, 2002.
21. Varga E., Veres K., *Hajdú Zs.*, Németh É., Szabó K., Máthé I.:
Illóolaj- és rozmaringsav felhalmozódás tanulmányozása Lamiaceae fajokban
10. Magyar Gyógynövény Konferencia, 8. Gyógyszerkutató Konferencia, 5. Magyar Fitoterápiás Konferencia, Kecskemét, 2002. E-3
22. *Hajdú Zs.*, Csedő K., Forgó P., Löffler B., Hohmann J., Máthé I.:
A Kárpát-medencében előforduló Ranunculaceae fajok diterpénalkaloidjainak vizsgálata
10. Magyar Gyógynövény Konferencia, 8. Gyógyszerkutató Konferencia, 5. Magyar Fitoterápiás Konferencia, Kecskemét, 2002. P-8